



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی افضلی پور

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی بالینی

عنوان

بررسی اثر مصرف همزمان مهارکننده IRAK و پیوگلیتازون بر بیان ژن $\text{PPAR.}\gamma$ ، GLUT.4 ،
 $\text{TNF-}\alpha$ در بافت چربی موشهای مقاوم به انسولین

توسط:

سعیده معین الدینی

استاد راهنما:

دکتر حسین فلاح

استاد مشاور:

دکتر بیدالله شاهوزهی

سال تحصیلی (۹۸-۹۹)

شماره پایان نامه: (۵۹۵)



بسمه تعالی

تاریخ ۹۹/۶/۲۹

شماره ۹۹/۳۱۵۹

کد اخلاق.....

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

لحصول تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم سعیده معین الدینی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان " بررسی اثر مصرف همزمان مهار کننده IRAK و پیوگلیتازون بر بیان ژنهای TNF- α GLUT PPAR- γ در بافت چربی موشهای مقاوم به انسولین " در ساعت ۱۰ صبح روز شنبه مورخ ۹۹/۶/۲۹ حضور اعضای محترم هیات داوران مشکل از:

سخت	نام و نام خانوادگی	امضا
رئیس هیات داوران	جناب آقای دکتر حسین فلاح	
ب: استادان مشاور	جناب آقای دکتر بیدانه شاهرهی	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	سرکار خانم دکتر آسیه صادقی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	سرکار خانم دکتر فرناز صدقی	
ه: نماینده جمعیت نمایان	جناب آقای دکتر حسین پورفدیماری	

مشکل کرد و در صورت لزوم با درجه عالی و نمره ۱۹/۹۰ مورد تأیید قرار رفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی



عنوان

بررسی اثر مصرف همزمان مهارکننده IRAK و پیوگلیتازون بر بیان ژن $\text{PPAR-}\gamma$ ، GLUT-4 ، $\text{TNF-}\alpha$ در بافت چربی موشهای مقاوم به انسولین

چکیده:

زمینه و هدف: شیوع دیابت در سراسر جهان در حال افزایش است. دیابت یک بیماری پیچیده است که ناشی از اختلال در ترشح یا مقاومت به انسولین است. در بافت چربی، انسولین با تحریک انتقال ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT-4) به غشای پلاسما، جذب گلوکز را افزایش می دهد. التهاب از طریق واسطه های مولکولی باعث اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین میشود. مهار کننده IRAK میتواند با مهار مسیر سیگنالینگ التهاب باعث بهبود وضعیت مقاومت انسولینی شود. در این مطالعه، اثر مهارکننده IRAK (IRAKi) و پیوگلیتازون بر بیان ژن ها در بافت چربی موش های مقاوم به انسولین ارزیابی شد. روش ها: در این مطالعه از ۴۸ سر موش های نر نژاد C57BL/6J برای ایجاد چاقی و مقاومت انسولینی استفاده شد. موش ها به طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند (هر گروه شامل ۸ سر موش) که پنج گروه از رژیم های غذایی پرچرب و یک گروه از رژیم غذایی عادی به مدت ۱۲ هفته استفاده کردند. بعد از ۱۲ هفته، تیمار دارویی با Pioglitazone و IRAKi به مدت دو هفته انجام شد. در پایان مطالعه، موش ها کشته شدند و بافت چربی و نمونه خون جمع آوری شد. بیان GLU4 ، $\text{PPAR-}\gamma$ ، $\text{TNF-}\alpha$ و لپتین با روش Real Time PCR در بافت چربی اندازه گیری شد و همچنین میزان مالون دی آلدئید (MDA) به روش تیوبابیتریک اسید و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAC) با استفاده از کیت Total antioxidant status شرکت randox در سرم اندازه گیری شد.

یافته ها: داده های این مطالعه نشان داد که ترکیب $\text{IRAKi} + \text{Pioglitazone}$ باعث افزایش بیان $\text{PPAR-}\gamma$ ، افزایش بیان سطح لپتین و افزایش سطح TA در سرم و کاهش بیان $\text{TNF-}\alpha$ و MDA می شود. بیان GLUT4 در بافت چربی بین گروههای مورد مطالعه معنی دار نبود و هیچ تغییری در بین گروه های مختلف مشاهده نشد. نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که IRAKi احتمالاً با افزایش بیان $\text{PPAR}\gamma$ و مهار بیان TNF-

α در بهبود حساسیت انسولینی داشته باشد. همچنین این مهارکننده اثرات مطلوبی بر مهار استرس اکسیداتیو دارد و با افزایش فعالیت تام آنتی اکسیدانی باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و تولید MDA می شود.

Evaluating the effect of coadministration of IRAK inhibitor and pioglitazone on PPAR- γ , GLUT-4 and TNF- α Genes Expression in Adipose Tissue of Insulin Resistant Mice

Abstract

Background: The worldwide prevalence of diabetes is increasing. Diabetes is a complex disease that results from impaired secretion or insulin resistance. In adipose tissue, insulin increases glucose uptake by stimulating the transfer of Glucose transporter type 4 (GLUT-4) to the plasma membrane. Inflammation through molecular mediators disrupts the insulin signaling pathway. IRAK inhibitors can improve insulin resistance by inhibiting the signaling pathway of inflammation. In this study, we evaluated the effect of IRAK inhibitor (IRAKi) and Pioglitazone on genes expression in adipose tissue of insulin resistant mice.

Methods: In this study, 48 male C57BL / 6J mice were used to induce obesity and insulin resistance. Mice were randomly divided into 6 groups (n= 8 each) that five groups were fed a high-fat diet and one group received a normal diet for 12 weeks. The period for treatment with Pioglitazone and IRAKi was 2 weeks. At the end of the study, mice were sacrificed and the adipose tissue and blood samples were collected. The expression of GLUT4, TNF- α , PPAR- γ and leptin was measured by Real Time PCR in adipose tissue. Also Malondialdehyde (MDA) measured by thiobabituric acid method and total antioxidant capacity (TAC) was measured using randox Total antioxidant status kit in serum.

Results: The data showed that the combination of IRAKi + Pioglitazone increased PPAR- γ expression, leptin and TAC levels in serum, and reduced TNF- α expression, and MDA levels.

The GLUT4 expression in adipose tissue was not significant between studied groups.

Pioglitazone and IRAKi improved insulin function by inhibiting inflammation signaling.

Conclusion: The results of this study suggest that IRAKi may improve insulin sensitivity by increasing PPAR γ expression and inhibiting TNF- α expression. This inhibitor also has beneficial effects on the inhibition of oxidative stress and reduces lipid peroxidation and MDA production by increasing total antioxidant activity.

Keywords: Diabetes mellitus, Insulin resistance, IRAK inhibitor, GLUT4, PPAR- γ , Pioglitazone

فهرست مطالب

فهرست جداول	ح
فهرست اشکال و نمودارها	ط
پیوست ها	ل
فهرست کوتاه نوشته ها	ک
چکیده	

فصل اول: مقدمه و اهداف

۱-۱ مقدمه	Error! Bookmark not defined
۱-۲ هدف کلی طرح :	Error! Bookmark not defined
۱-۳ اهداف اختصاصی یا ویژه طرح :	Error! Bookmark not defined
۱-۴ فرضیات یا سؤالات پژوهش (با توجه به اهداف طرح) :	Error! Bookmark not defined

فصل دوم: بررسی متون

۲-۱ دیابت	Error! Bookmark not defined
۲-۲ تاریخچه دیابت	Error! Bookmark not defined
۲-۳ گستره و اهمیت اقتصادی بیماری دیابت	Error! Bookmark not defined
۲-۴ انواع دیابت:	Error! Bookmark not defined
۲-۴-۱ دیابت نوع یک:	Error! Bookmark not defined
۲-۴-۲ دیابت نوع دو:	Error! Bookmark not defined
۲-۵ دیابت و چاقی	Error! Bookmark not defined
۲-۶ چاقی:	Error! Bookmark not defined
۲-۷ آدیپوکاین ها	Error! Bookmark not defined
۲-۸ لپتین	Error! Bookmark not defined
۲-۸-۱ ساختار و ویژگی های لپتین	Error! Bookmark not defined

Error! Bookmark not defined. ۲-۸-۲ مکانیسم عمل لپتین

Error! Bookmark not defined. ۲-۸-۳ لپتین و انسولین

Error! Bookmark not defined. ۲-۹ مکانیسم های مولکولی عمل انسولین

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۰ پروتئین های انتقال دهنده قند (GLTUs):

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۰-۱ پروتئین انتقال دهنده گلوکز ۴ (GLUT4):

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۱ مقاومت به انسولین

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۱-۱ چاقی و مقاومت انسولینی

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۱-۲ مقاومت انسولینی و التهاب

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۱-۳ TNF- α و مقاومت انسولینی

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۱-۴ TNF- α و اختلال در سیگنالینگ انسولین:

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۲ کینازهای وابسته به رسپتور اینترلوکین (IRAKs):

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۳ نقش PPAR- γ در عملکرد انسولین

Error! Bookmark not defined. PPAR- γ ۲-۱۳-۱

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۴ پیوگلیتازون

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۵ سیستم آنتی اکسیدانی:

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۵-۱ سیستم آنتی اکسیدانی و مقاومت به انسولین:

Error! Bookmark not defined. ۲-۱۵-۱-۲ چاقی و استرس اکسیداتیو:

Error! Bookmark not defined. ۱۶-۲ مروری بر مطالعات پیشین

فصل سوم: مواد و روش ها

Error! Bookmark not defined. ۳-۱ نوع مطالعه

Error! Bookmark not defined. ۳-۲ محل انجام مطالعه

Error! Bookmark not defined. ۳-۳ مواد و تجهیزات مورد استفاده

Error! Bookmark not defined. ۳-۳-۱ مواد به کار رفته

Error! Bookmark not defined. ۳-۳-۲ تجهیزات به کار رفته

Error! Bookmark not defined. ۳-۴ حیوانات مورد مطالعه

۳-۴-۱ شرایط نگهداری و تغذیه موش ها : Error! Bookmark not defined.

۳-۴-۲: گروه بندی موش ها: Error! Bookmark not defined.

۳-۵- روش انجام آزمایش ها Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۱ انجام آزمایش های RT-qPCR برای ارزیابی میزان mRNA ژن ها Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۲ روش استخراج RNA توتال Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۳ ارزیابی کمی و کیفی RNA تام استخراج شده Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۴ رونویس معکوس برای سنتز cDNA Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۵ انجام Real Time PCR Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۵-۱ طراحی توالی پرایمرها Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۵-۲ رسم نمودار استاندارد و محاسبه کارایی Error! Bookmark not defined.

۳-۶- اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA): Error! Bookmark not defined.

۳-۷- روش جمع آوری داده ها Error! Bookmark not defined.

۳-۸- روش اجرای طرح Error! Bookmark not defined.

۳-۹- روش تجزیه و تحلیل داده ها Error! Bookmark not defined.

فصل چهارم: نتایج

۴-۱ بیان GLUT4 Error! Bookmark not defined.

۴-۲ بیان PPAR- γ Error! Bookmark not defined.

۴-۳ بیان TNF Error! Bookmark not defined.

۴-۴ بیان لپتین Error! Bookmark not defined.

۴-۵ ظرفیت آنتی اکسیدانی Error! Bookmark not defined.

۴-۶ غلظت MDA (مالون دی آلدئید) Error! Bookmark not defined.

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ بحث Error! Bookmark not defined.

۵-۲ پیشنهادات: Error! Bookmark not defined.

منابع ۷۹

فهرست جداول

- جدول ۱-۲- ملاک های تشخیصی بیماری دیابت بر اساس ملاک های انجمن دیابت آمریکا. ۱۰
- جدول ۲-۲- آدیپوکاین های تولید شده توسط بافت چربی. ۱۸
- جدول ۱-۳- مواد مورد استفاده برای انجام آزمایش ها. ۴۵
- جدول ۲-۳- فهرست دستگاه های مورد استفاده ۴۶
- جدول ۳-۳- پرایمرهای مورد استفاده در آزمایش Real Time PCR ۵۱
- جدول ۴-۳- دماها و زمان های واکنش Real-Time PCR ۵۲

فهرست اشکال و نمودارها

- شکل ۱-۱. ساختار مولکولی مهارکننده IRAK ۸
- شکل ۱-۲. آدیپوکاین های مترشحه از بافت چربی ۱۷
- شکل ۲-۲. نقش های بافت چربی ۱۷
- شکل ۲-۳. مکانیسم عمل لپتین ۲۰
- شکل ۲-۴. ویژگی های ساختاری پروتئین GLUT4 تنظیم شده با انسولین ۲۵
- شکل ۲-۵. سازوکار پیشنهادی بروز بیماری دیابت نوع دو ۲۸
- شکل ۲-۶. $TNF-\alpha$ و مسیر مقاومت به انسولین ۳۲
- شکل ۲-۷. اعمال متابولیک اصلی که توسط $PPAR.\gamma$ کنترل می شود ۳۷
- شکل ۲-۸. ساختار پیوگلیتازون ۳۷
- شکل ۳-۱. روش استخراج RNA توتال ۴۹
- شکل ۳-۲. روش سنتز cDNA از RNA ۵۰
- شکل ۳-۳. نمونه نتایج $PPAR$ ۵۳
- شکل ۳-۴. منحنی ذوب $PPAR$ ۵۳
- شکل ۳-۵. نمونه نتایج GLUT4 ۵۴
- شکل ۳-۶. منحنی ذوب GLUT4 ۵۴
- شکل ۳-۷. نمونه نتایج لپتین ۵۵
- شکل ۳-۸. منحنی ذوب لپتین ۵۵
- شکل ۳-۹. نمونه نتایج $TNF-\alpha$ ۵۶
- شکل ۳-۱۰. منحنی ذوب $TNF-\alpha$ ۵۶
- شکل ۳-۱۱. نمونه نتایج GPDH ۵۷
- شکل ۳-۱۲. منحنی ذوب GPDH ۵۷

شکل ۱-۵. اثر مهار کننده IRAK ۷۸

نمودار ۱-۴. مقایسه میانگین بیان GLUT4 در گروه های مختلف. ۶۲

نمودار ۲-۴. مقایسه میانگین بیان PPAR.γ در گروه های مختلف. ۶۳

نمودار ۳-۴. مقایسه میانگین بیان TNF در گروه های مختلف. ۶۴

نمودار ۴-۴. مقایسه میانگین بیان لپتین در گروه های مختلف. ۶۵

نمودار ۵-۴. مقایسه بیان ظرفیت آنتی اکسیدانی در گروه های مختلف. ۶۶

نمودار ۶-۴. مقایسه میانگین بیان غلظت مالون دی آلدئید در گروه های مختلف. ۶۷

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
2. Esteves JV, Enguita FJ, Machado UF. MicroRNAs-Mediated Regulation of Skeletal Muscle GLUT4 Expression and Translocation in Insulin Resistance. *J Diabetes Res.* 2017;2017.
3. Guilherme A, Virbasius J.V, Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 May ; 9(5): 367-377. doi:10.1038/nrm2391
4. Esteghamati A, Etemad K, Koohpayehzadeh J, Abbasi M, Meysamie A, Noshad S, et al. Trends in the prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in association with obesity in Iran: 2005–2011. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):319-27.
5. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008 Jan;582(1):97-105.
6. Fang P, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z, Shi M. Galanin and its receptors: A novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides.* 2012;36(2):331-9.
7. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865):799-806.
8. Hirabara SM, Gorjão R, Vinolo MA, Rodrigues AC, Nachbar RT, Curi R. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012(Figure 1).
9. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and Anti-Insulin Resistance Effects of Adiponectin: Basic and Clinical Studies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Sep;52(2):126-40.
10. S. Mandal, A. Causevic, H. Dzudzevic-Cancar, S. Semiz. Free fatty acid profile in Type 2 diabetic subjects with different control of glycemia doi: 10.1007/978-981-10-4166-2_117
11. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Apr;18(2):139-43.
12. Belman JP, Habtemichael EN, Bogan JS. A proteolytic pathway that controls glucose uptake in fat and muscle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 March ; 15(1): 55-66. doi:10.1007/s11154-013-9276-2.
13. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Klier SA. An antidiabetic

- thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). Vol. 270, Journal of Biological Chemistry. 1995. p. 12953-6.
14. Davidson MB. Thiazolidinediones. N ENGL J MED. 2005; 352(2):205-207.
 15. Evans RM. PPARs and the complex journey to obesity. Keio J Med. 2004;53(2):53-8.
 16. Xu P, Hong F, Wang J, Wang J, Zhao X, Wang S, et al. DBZ is a putative PPAR γ agonist that prevents high fat diet-induced obesity, insulin resistance and gut dysbiosis. Biochim Biophys Acta - Gen Subj. 2017;1861(11):2690-701.
 17. MA Gillentine, LN Berry, RP Goin-Kochel, MA Ali, J Ge, D Guffey, JA Rosenfeld, et al. Genetic Variation Determines PPAR γ Function and Antidiabetic Drug Response *In Vivo*. Cell. 2015 July 2; 162(1): 33-44. doi:[10.1016/j.cell.2015.06.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.025).
 18. Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): A review. Biochem Pharmacol. 2014;92(1):73-89.
 19. Kim F, Pham M, Luttrell I, Bannerman DD, Tupper J, Thaler J, et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. Circ Res. 2007;100(11):1589-96.
 20. Kawai T, Akira S. TLR signaling. Vol. 13, Cell Death and Differentiation. 2006. p. 816-25.
 21. Rhyasen GW, Starczynowski DT. IRAK signalling in cancer. Br J Cancer. 2015;112(2):232. doi:[10.1038/bjc.2014.513](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.513)
 22. Wang Z, Wesche H, Stevens T, Walker N, Yeh W-C. IRAK-4 Inhibitors for Inflammation. Curr Top Med Chem. 2009;9(8):724-37.
 23. Hossen MJ, Yang WS, Kim D, Aravinthan A, Kim JH, Cho JY. Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with in vivo and in vitro anti-inflammatory activities. Sci Rep. 2017;7(January):1-12.
 24. Sun X-J, Kim SP, Zhang D, Sun H, Cao Q, Lu X, et al. Deletion of interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (Irak1) improves glucose tolerance primarily by increasing insulin sensitivity in skeletal muscle. J Biol Chem. 2017 Jul;292(29):12339-50.
 25. Ahmad R, Shihab PK, Thomas R, Alghanim M, Hasan A, Sindhu S, et al. Increased expression of the

- interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-1 is associated with adipose tissue inflammatory state in obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Dec;7(1):71.
26. Singer JW, Fleischman A, Al-Fayoumi S, Mascarenhas JO, Yu Q, Agarwal A. Inhibition of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) as a therapeutic strategy. *Oncotarget*. 2018;9(70):33416-39.
 27. Hulsmans M, Geeraert B, de Keyzer D, Mertens A, Lannoo M, Vanaudenaerde B, et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(1).
 28. Isnardi I, Ng YYS, Srdanovic I, Motaghedi R, Rudchenko S, von Bernuth H, et al. IRAK-4- and MyD88-Dependent Pathways Are Essential for the Removal of Developing Autoreactive B Cells in Humans. *Immunity*. 2008;29(5):746-57.
 29. Lye E, Dhanji S, Calzascia T, Elford AR, Ohashi PS. IRAK-4 kinase activity is required for IRAK-4-dependent innate and adaptive immune responses. *Eur J Immunol*. 2008 Mar;38(3):870-6.
 30. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12).
 31. Maureen HI, Richard HF. Diabetes in America-National Diabetes Data Group, Washington DC, 1985; 680 pages.
 32. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2002;23(4):373-8. [PMID: 11953758].
 33. Mohmed J, Palreddy RR, Gunda SK, Purohith DJ, Shaik M. Quinazolinone derivatives as growth hormone secretagogue receptor inhibitors: 3D-QSAR study. *Int J ChemTech Res*. 2016;9(5):896-903.
 34. Prochaska JD, Mier N, Bolin JN, Hora KL, Clark HR, Ory MG. Assessing diabetes practices in clinical settings: Precursor to building community partnerships around disease management. *J Community Health*. 2009;34(6):493-9.
 35. WHO Global Report. Global Report on Diabetes. Isbn [Internet]. 2016;978:6-86. Available from: <http://www.who.int/about/licensing/>
 36. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. World Heal Organ.

2010;53(9):1689-99.

37. Ettaro L, Songer TJ, Zhang P, Engelgau MM. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(3):149-64.
38. Bloom DE, Cafiero E, Jané -Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. 2011;(September).
39. Tahrani AA, Piya MK, Kennedy A, Barnett AH. Glycaemic control in type 2 diabetes : Targets and new therapies. *Pharmacol Ther*. 2010;125(2):328-61.
40. Capodice JL, Benson MC, Hershman DL. Acupuncture and Moxibustion for Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients. 2012;153-81.
41. Azizi Z, Mansoorpoor S, Sabzehvarifard A, Asaie S, Ranjbar Omrani GH. Effect of stradiol valerate on pancreatic beta cells resistance in diabetic female rats by streptozotocin. *ISMJ* 2014; 17(2): 107-119.
42. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type 1 diabetic adolescents. *Int J Sports Med*. 1986;7(4):232-5.
43. Koul PB, Sussmane JB. Metabolic hyperglycemic emergencies with acute pancreatitis in a child with known insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(6):309-11.
44. Abuyassin B, Laher I. Diabetes epidemic sweeping the Arab world. *World J Diabetes*. 2016;7(8):165.
45. Bird SR, Hawley JA. Exercise and type 2 diabetes: New prescription for an old problem. *Maturitas*. 2012;72(4):311-6.
46. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: Insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005;31(SPEC. ISS. 2):5S27-34.
47. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-23.
48. Obici S, Rossetti L. Minireview : Nutrient Sensing and the Regulation of Insulin Action and Energy Balance. *Endocrinology*. 2003;144(12):5172-8.
49. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.

50. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
51. Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
52. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2005;288(5 57-5).
53. Shi H, Yin H, Flier JS, Shi H, Kokoeva M V, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid - induced insulin resistance Find the latest version : TLR4 links innate immunity and fatty acid - induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25.
54. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Raven GM. Insulin regulation of plasma free fatty acid concentrations is abnormal in healthy subjects with muscle insulin resistance. *Metabolism*. 2000;49(2):151-4.
55. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991;12(2):224-9.
56. Lago F, G6mez R, G6mez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2009;34(10):500-10.
57. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by Insulin. *Diabetes Care*. 2009;32(1):129-31.
58. Festa A, Agostino RD, Tracy RP, Haffner SM. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002;51(May 2001):1131-7.
59. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: A link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012;13(2):136-49.
60. Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1

- deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. *Diabetes*. 2011;60(1):189-99.
61. Ahmadizad S, Ghorbani S, Ghasemikaram M, Bahmanzadeh M. Effects of short-term nonperiodized, linear periodized and daily undulating periodized resistance training on plasma adiponectin, leptin and insulin resistance. *Clin Biochem*. 2014;47(6):417-22.
 62. Kelly KR, Blaszczyk A, Haus JM, Patrick-Melin A, Fealy CE, Solomon TPJ, et al. A 7-d exercise program increases high-molecular weight adiponectin in obese adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1):69-74.
 63. Gautron L, Elmquist JK. Leptin gene. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2087-93.
 64. Trayhurn P. Adipocyte Biology. *Clin Obes Adults Child*. 2010;8:103-14.
 65. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):327-32.
 66. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1-21.
 67. Guerra B, Ponce-González JG, Morales-Alamo D, Guadalupe-Grau A, Kiilerich K, Fuentes T, et al. Leptin signaling in skeletal muscle after bed rest in healthy humans. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(2):345-57.
 68. Rasmussen BA, Breen DM, Duca FA, Côté CD, Tahmasebi MZ, Filippi BM, et al. Jejunal leptin-PI3K signaling lowers glucose production. *Cell Metab*. 2014;19(1):155-61.
 69. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(5):3117-32.
 70. D. L, Honek J, Hosaka K, Rouhi P, Lim S, Ji H, et al. Animal Models of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Biomed Sci Eng Technol*. 2012;
 71. Padidar S, Farquharson AJ, Williams LM, Kelaiditi E, Hoggard N, Arthur JR, et al. Leptin up-regulates pro-inflammatory cytokines in discrete cells within mouse colon. *J Cell Physiol*. 2011;226(8):2123-30.
 72. Martins MDC, Faleiro LL, Fonseca A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica

- numa amostra da população adulta. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):711-9.
73. Audu I Stephen, Simon T Ubwa, Ogbene G Igbum, Stephen S. Hati, Nwannadi I Alex. Analytical Comparison between Microhematocrit and Automated Methods for Packed Cell Volume (PCV) Determination. *Int J Hematol Blo Dis*. 2018;1(1):1-4.
 74. Saylan F, Köken G, Cosar E, Köken T, Saylan A, Ariöz DT, et al. Maternal and fetal leptin and ghrelin levels : Relationship with fetal growth. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(2):327-9.
 75. Lai GY, Rohrmann S, Agurs-Collins T, Sutcliffe CG, Bradwin G, Rifai N, et al. Racial variation in umbilical cord blood leptin concentration in male babies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):665-71.
 76. Köner AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab*. 2012;16(2):144-52.
 77. Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;80(2):154-8.
 78. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-50.
 79. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96.
 80. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action : Molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):165-9.
 81. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*. 2010;62(5):315-33.
 82. Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci*. 2004;11(6):838-46.
 83. Huang S, Czech MP. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metab*. 2007;5(4):237-52.

84. Li W, Dai RJ, Yu YH, Li L, Wu CM, Luan WW, et al. Antihyperglycemic effect of *Cephalotaxus sinensis* leaves and GLUT-4 translocation facilitating activity of its flavonoid constituents. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(6):1123-9.
85. Liang Y, Sheng S, Fang P, Ma Y, Li J, Shi Q, et al. Exercise-induced galanin release facilitated GLUT4 translocation in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(3):554-9.
86. Furrer R, Jaspers RT, Baggerman HL, Bravenboer N, Lips P, De Haan A. Attenuated increase in maximal force of rat medial gastrocnemius muscle after concurrent peak power and endurance training. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
87. Dagaard JR, Richter EA. Muscle- and fibre type-specific expression of glucose transporter 4, glycogen synthase and glycogen phosphorylase proteins in human skeletal muscle. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2004;447(4):452-6.
88. Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, et al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and glucose. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15252-60.
89. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):351-75.
90. Hou CW, Chou SW, Ho HY, Lee WC, Lin CH, Kuo CH. Interactive effect of exercise training and growth hormone administration on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci*. 2003;10(6 II):689-96.
91. Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res*. 2003;11(4):532-40.
92. Olefsky JM, Nolan JJ. Insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus: Cellular and molecular mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(4 SUPPL.).
93. Fernandez M, Gonzalez R, Subirats A. The tutor's role in teaching practice in initial teacher training. *Eur J Teach Educ*. 1988;11(2):123-30.
94. Branch M, Branch T. The effect of a 12-week combined training program on serum leptin, C- reactive

protein and the insulin resistance index in overweight men Abstract : Background : Physiological stress resulting from physical activity is one of the potential regulators of . 2015;19(4):293-301.

95. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. *Cell*. 1996;87(3):377-89.
96. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5677-83.
97. Luo N, Liu J, Chung BH, Yang Q, Klein RL, Timothy Garvey W, et al. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis. *Diabetes*. 2010;59(4):791-9.
98. Grunfeld C, Feingold KR. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy*. 1991;3(2):143-58.
99. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*. 2005;11(2):183-90.
100. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato S, et al. UKPMC Funders Group susceptibility variant on 8q22 . 1. *Genome*. 2011;42(10):869-73.
101. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
102. Kosteli A, Sugaru E, Haemmerle G, Martin JF, Lei J, Zechner R, et al. Kosteli 2010, JCI. Baja peso e inflamaci3n..pdf. 2010;120(10):3466-79.
103. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK β /NF- κ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes*. 2003;27:S49-52.
104. Kim JA, Yeh DC, Ver M, Li Y, Carranza A, Conrads TP, et al. Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase : Cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin . *J Biol Chem*. 2005;280(24):23173-83.

105. Perez C, Albert I, DeFay K, Zachariades N, Gooding L, Kriegler M. A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-to-cell contact. *Cell*. 1990;63(2):251-8.
106. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, et al. Human tumour necrosis factor: Precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984;312(5996):724-9.
107. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-nedwin J, Pennica D, et al. Human Tumor Necrosis Factor and Lymphotoxin are cytotoxic proteins which have similar biological activities and share 30 percent amino acid homology . The single copy genes which encode these proteins share several structural features : each gene is appr. 1985;13(17):6361-74.
108. Pociot F, Wilson AG, Nerup J, Duff GW. No independent association between a tumor necrosis factor- α promotor region polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol*. 1993;23(11):3050-3.
109. Tang P, Hung MC, Klostergaard J. Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry*. 1996;35(25):8216-25.
110. Carneiro FS, Webb RC, Tostes RC. Emerging role for TNF- α in erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(12):3823-34.
111. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis As a Systemic Disease. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2007;60(2):184-95.
112. Ohtsu H, Mifune M, Frank GD, Saito S, Inagami T, Kim-Mitsuyama S, et al. Signal-crosstalk between Rho/ROCK and c-Jun NH2-terminal kinase mediates migration of vascular smooth muscle cells stimulated by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1831-6.
113. Madge LA, Pober JS. TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol*. 2001;70(3):317-25.
114. Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA, Ayala A, Cain BS, Shames BD, et al. Human myocardial tissue TNF α expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(9):1683-9.
115. Dopp JM, Sarafian TA, Spinella FM, Kahn MA, Shau H, De Vellis J. Expression of the p75 TNF receptor

- is linked to TNF-induced NF- κ B translocation and oxyradical neutralization in glial cells. *Neurochem Res.* 2002;27(11):1535-42.
116. Cheraghpour M, Ehrampoush E, Homayounfar R, Davoodi H, Zand H, Mimmiran P. The relationship between the immune system and the inflammatory mechanisms in obesity with insulin resistance. *Iranian J Nutr Sci & Food Technol.*
 117. Grygiel-Góńiak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Nutritional and clinical implications – A review. *Nutr J.* 2014;13(1):1-10.
 118. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: From orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem.* 2000;43(4):527-50.
 119. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res.* 2006;45(2):120-59.
 120. Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 2007;3(4):0634-47.
 121. Elstner E, Müller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H, et al. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(15):8806-11.
 122. Marx N, Mackman N, Schöbeck U, Yilmaz N, Hombach V, Libby P, et al. PPAR α activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation.* 2001;103(2):213-9.
 123. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs.* 2000;60(2):333-43.
 124. Pink JR, Vainio O. Genetic control of the response of chicken T lymphocytes to concanavalin A : cellular localization of the low responder defect. *Eur J Immunol.* 1983;13(7):571-5.
 125. Mustapha S, Sellers E, Dean H. Are children with type 1 diabetes immunocompromised? [4]. *Cmaj.* 2005;173(4):2005.

126. Wadhwani P, Krishnamurthy A. Antioxidant Enzymes and Human Health. Antioxidant Enzyme. 2012. 3-18 p.
127. Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002;10 Suppl 1(November).
128. Rajaie A, Allahyari M, Nazari-Robati M, Fallah H. Inhibition of interleukin-1 receptor-associated kinases 1/4, increases gene expression and serum level of adiponectin in mouse model of insulin resistance. *Int J Mol Cell Med.* 2018;7(3):185-92.
129. Elrashidy RA, Asker ME, Mohamed HE. Pioglitazone attenuates cardiac fibrosis and hypertrophy in a rat model of diabetic nephropathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(3):324-33.
130. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).
131. Li Z, Younger K, Gartenhaus R, Joseph AM, Hu F, Baer MR, et al. Inhibition of IRAK1/4 sensitizes T cell acute lymphoblastic leukemia to chemotherapies. *J Clin Invest.* 2015;125(3):1081-97.
132. Yadav H, Jain S, Yadav M, Sinha PR, Prasad GBKS, Marotta F. Epigenomic derangement of hepatic glucose metabolism by feeding of high fructose diet and its prevention by Rosiglitazone in rats. *Dig Liver Dis.* 2009 Jul;41(7):500-8.
133. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
134. Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246.
135. Wilcox NS, Rui J, Hebrok M, Herold KC. Life and death of β cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;71:51-58. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.001
136. Neelakantan H, Vance V, Wetzell MD, Wang HYL, McHardy SF, Finnerty CC, et al. Selective and membrane-permeable small molecule inhibitors of nicotinamide N-methyltransferase reverse high fat diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol.* 2018;147:141-52.
137. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med China.* 2013;7(1):14-24.

138. Sepehri Z, Kiani Z, Nasiri AA, Kohan F. Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21(1):1-9.
139. Xu H, Teoman Uysal K, David Becherer J, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- α (TNF- α processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- α in obesity. *Diabetes*. 2002;51(6):1876-83.
140. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2004;286(2 49-2):234-8.
141. Al-hilali HA, Abduljaleel AK. Original Research Article The role of TNF and Resistin Gene + 299 (G A) Polymorphism in the Development of Insulin Resistance in Non Obese Type 2 Diabetes Mellitus Iraqi Patients. *intJCurrMicrobiolAppSci*. 2015;4(10):475-86.
142. Winkler G, Salamon F, Harnos G, Salamon D, Speer G, Szekeres O, et al. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha concentrations and bioactivity in Type 2 diabetics and patients with android type obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42(3):169-74.
143. Dunmore SJ, Brown JEP. The role of adipokines in β cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013;216(1).
144. Tan Q, Majewska-Szczepanik M, Zhang X, Szczepanik M, Zhou Z, Wong FS, et al. IRAK-M deficiency promotes the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2014;63(8):2761-75.
145. Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, Kumar PPM, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. Portland Press Limited; 2000.
146. Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, Winter W, Griffen SC, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: Further evidence of a proinflammatory state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):578-83.
147. Wu Y, Yu Y, Szabo A, Han M, Huang XF. Central inflammation and leptin resistance are attenuated by ginsenoside Rb1 treatment in obese mice fed a high-fat diet. *PLoS One*. 2014;9(3):1-10.
148. Jialal I, Adams-Huet B, Duong F, Smith G. Relationship between retinol-binding protein-4/adiponectin

- and leptin/adiponectin ratios with insulin resistance and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(4):227-30.
149. Fern P, Najib S, Santos-alvarez J, Mart C, Antonio P, Gonz C. Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. 2010;2010.
 150. Tazawa R, Uchida K, Fujimaki H, Miyagi M, Inoue G, Sekiguchi H, et al. Elevated leptin levels induce inflammation through IL-6 in skeletal muscle of aged female rats. 2019;5:1-7.
 151. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: A Pivotal Mediator of Intestinal Inflammation in Mice. 2011;2011-25.
 152. Tilg H, Wolf AM. Adiponectin: A key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets*. 2005;9(2):245-51.
 153. Verreth W, De Keyser D, Pelat M, Verhamme P, Ganame J, Bielicki JK, et al. Weight loss-associated induction of peroxisome proliferator-activated receptor- α and peroxisome proliferator-activated receptor- γ correlate with reduced atherosclerosis and improved cardiovascular function in obese insulin-resistant mice. *Circulation*. 2004;110(20):3259-69.
 154. Maitra U, Singh N, Gan L, Ringwood L, Li L. IRAK-1 contributes to lipopolysaccharide-induced reactive oxygen species generation in macrophages by inducing NOX-1 transcription and Rac1 activation and suppressing the expression of antioxidative enzymes. *J Biol Chem*. 2009;284(51):35403-11.
 155. Rahimipناه M, Hamed M. Antioxidant activity and phenolic contents of Persian walnut (*Juglans regia* L.) green husk extract. *J Food Sci*. 2010;1(4):105-11.
 156. Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):180-7.
 157. Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GHG, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(6):484-90.

158. Höhn A, König J, Grune T. Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins. *J Proteomics*. 2013;92:132-59.
159. Goodarzi MT, Navidi AA, Rezaei M, Babahmadi-Rezaei H. Oxidative damage to DNA and lipids : Correlation with protein glycation in patients with type 1 diabetes. *J Clin Lab Anal*. 2010;24(2):72-6.
160. Alayunt ÖN, Aksoy L, Karafakioğlu YS, Sevimli S. Assessment of Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of Safranal on CCI 4 -Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rats. 2019;91:1-11.
- Morakinyo AO, Akindele AJ, Ahmed Z. Modulation of Antioxidant Enzymes and Inflammatory Cytokines : Possible Mechanism of Anti-diabetic Effect of Ginger Extracts. 2011;14(September).

